

Messgröße:HbA_{1c}**Beschreibung, Pathophysiologie:**

HbA_{1c} ist ein Glykohämoglobin, das durch Anlagerung von Glucose an Hämoglobin entsteht. Die Bestimmung des HbA_{1c} spielt bei der Diagnostik und Therapiekontrolle des Diabetes mellitus neben der Glucosebestimmung eine zentrale Rolle.

Das Hämoglobin des Erwachsenen setzt sich normalerweise aus ca. 95-97% HbA (teilweise auch als HbA₁ bezeichnet, 2 α-Ketten, 2 β-Ketten, α₂β₂), <3% HbA₂ (2 α-Ketten, 2 δ-Ketten, α₂δ₂) sowie <1% HbF (bei reifen Neugeborenen ca. 80%; 2 α-Ketten, 2 γ-Ketten, α₂γ₂) zusammen.

Das nicht glykierte Hämoglobin wird häufig auch als HbA₀ bezeichnet, das glykierte Hämoglobin als HbA₁, jedoch ist die Nomenklatur und Schreibweise diesbezüglich nicht einheitlich. Das oft als HbA₁ bezeichnete glykierte HbA enthält neben HbA_{1c} auch andere glykierte Fraktionen (z.B. HbA_{1a1} (Glykierung mit Fructose-1,6-diphosphat), HbA_{1a2} (Glykierung mit Glucose-6-phosphat), HbA_{1b} (Glykierung mit anderen Kohlenhydraten)). HbA_{1c} entspricht der HbA-Fraktion, die mit D-Glucose an der N-terminalen Aminosäure Valin der β-Kette glykiert ist (ca. 75-80% des HbA₁).

Bei der sogenannten nicht-enzymatischen Glykierung bildet sich zunächst ein instabiles Produkt, Aldimin (Schiff-Base) genannt, das durch die Amadori-Umlagerung in ein stabiles Ketoamin überführt wird.

Die Bildungsrate von HbA_{1c} ist proportional der Glucosekonzentration im Blut und repräsentiert integrativ die Glucosekonzentrationen der vorangegangenen circa 8-12 Wochen (bei normaler Erythrozytenlebensdauer).

Indikation:

Diagnostik und Therapiekontrolle des Diabetes mellitus

Präanalytik:

Probentransport und Abnahme:

Detaillierte Informationen siehe unter [Präanalytik/Entnahmesystem](#) auf der Homepage der Zentralen Einrichtung Klinische Chemie.

Probenmaterial:

EDTA-Vollblut

Einflussfaktoren:

Glucosestoffwechselstörung, Diabetes mellitus

pathologisch erhöhte Insulinsekretion (z.B. Insulinom)

veränderte Erythrozytenlebensdauer (eine verkürzte Lebensdauer der Erythrozyten, z.B. bei hämolytischen Anämien, führt zu niedrigen HbA_{1c}-Werten)

Hämoglobinstrukturanomalien (Hb-Varianten z.B. HbS, HbC) sowie Hämoglobinopathien (hereditäre Störungen der Blutfarbstoffbildung wie z.B. Thalassämie-Syndrome (Synthesemangel des normalen Hämoglobins)) können zu Beeinflussung der Glykierung oder/und Veränderung/Verkürzung der Erythrozytenlebensdauer führen.

Aus Schwarz T et al. Definition, Klassifikation, Diagnostik und Differenzialdiagnostik des Diabetes mellitus: Update 2024. Diabetologie und Stoffwechsel 2024;19(Suppl 2):S125-S137

Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft

► **Tab. 5** Es gibt eine Reihe von Faktoren, die den HbA_{1c}-Wert beeinflussen oder zu Störungen bei der HbA_{1c}-Messung führen, wobei viele davon eher selten auftreten und sie gelten transversal und nicht longitudinal.

Einflussfaktoren, die den HbA_{1c}-Wert

- **senken (v. a. Faktoren, die den Erythrozyten-Turnover erhöhen)**
- Hämolytische Anämie, verursacht z.B. durch immunologische Vorgänge oder bestimmte Medikamente (z. B. Cephalosporine)
- Behandlung der Eisen- bzw. Vitaminmangelanämie durch entsprechende Medikation
- Schwere Leber- oder Niereninsuffizienz
- Hämatologische Erkrankungen, die den Erythrozyten-Turnover erhöhen (Thalassämien, abnorme Hämoglobine)
- **erhöhen (v. a. Faktoren, die den Erythrozyten-Turnover vermindern)**
- Anämie, z. B. aufgrund von Eisen- bzw. Vitaminmangel (B12, Folsäure)
- Splenektomie
- Alter [23], ► **Tab. 6**
- Ethnizität, der HbA_{1c}-Wert ist ca. 4 mmol/mol Hb (~0,4 %) höher bei Afroamerikanern als bei Kaukasiern

Störfaktoren, die die HbA_{1c}-Messung verfälschen können

- Vor allem Hämoglobinvarianten, die abhängig von der Messmethode zu einem falschen HbA_{1c}-Messergebnis führen.
- Genauigkeit und Präzision der HbA_{1c}-Messung nehmen mit fortgeschrittener Nephropathie (G4–G5) ab, insbesondere bei Dialysepatienten ist die Zuverlässigkeit gering. Es gibt jedoch keine besser geeigneten Kontrollparameter.

Nicht geeignet zur Diabetes-Diagnose ist der HbA_{1c}-Wert bei

- Neugeborenen (HbF ~ 90 %)
- Schwangeren
- Frauen bis ca. 2 Monate post-partum
- hyperglykämisch wirkenden Medikamenten, z. B. Glukokortikoiden, Psychopharmaka bei Einnahme < 2 Monate
- anderen Erkrankungen des Pankreas, inkl. Pankreas-OP
- Bluttransfusionen, Blutspende, größeren Blutungen (OP, Unfälle)

Störfaktoren:

Hämoglobinvarianten und hohes HbF können zu einer Interferenz bei der Analyse führen. Bei der hier verwendeten Methode beeinflussen HbC, HbD, HbS und HbE die chromatographische Trennung nicht.

Falsch hohe HbA1c-Werte können bei der chromatographischen HbA1c-Bestimmung bei Patienten mit Niereninsuffizienz (carbamyliertes Hämoglobin), bei Alkoholabusus (Acetaldehydaddukte) oder Medikamenteneinfluss (z.B. acetyliertes Hämoglobin unter Einnahme von Acetylsalicylsäure) gemessen werden.

Laut Herstellerinformation keine Störung durch:

Glukose <10 g/l

Natriumcyanat <0,25 g/l (carbamyliertes Hb)

Acetaldehyd <0,25 g/l (Acetaldehyd-Hb-Addukte)

freies und konjugiertes Bilirubin <342 µmol/l (<20 mg/dl)

Triglyceride bis 5 g/l

Acetylsalicylsäure <50 mg/dl

Einheit:

% des Gesamthämoglobins (NGSP)

mmol/mol (IFCC)

Umrechnung:

Vom Messgerät wird sowohl der mit IFCC-Standardisierung im mmol/mol ermittelte HbA1c-Wert als auch der auf National Glycohemoglobin Standardisation Program (NGSP)-Standardisierung (in früheren Jahren verwendet) umgerechnete HbA1c-Wert ausgegeben. Die Umrechnung erfolgt mit folgender Masterformel:

$$\text{HbA1c (NGSP) \%} = (0,09148 \times (\text{HbA1c (IFCC)}) + 2,152$$

$$(\text{IFCC (mmol/mol} = (10,93 \times \text{NGSP (\%)}) - 23,50)$$

Beispiele für HbA1c-Ergebnisse in beiden Einheiten/Standardisierungen:

HbA1c % (NGSP-Standardisierung)	HbA1c mmol/mol (IFCC-Standardisierung)
4	20
5	31
6	42
7	53
8	64
9	75
10	86
11	97
12	108

Entsprechend den Empfehlungen der IFCC und der Deutschen Diabetes Gesellschaft werden derzeit noch auf dem Befund sowohl der mit IFCC-Standardisierung ermittelte HbA1c-Wert in mmol/mol ausgegeben als auch

Leistungsverzeichnis HbA_{1c} FB-PÄ 6 HbA_{1c} OE

der auf NGSP-Standardisierung umgerechnete HbA_{1c}-Wert in %. Längerfristig sollen nur noch die nach IFCC-Standardisierung ermittelten HbA_{1c}-Werte in mmol/mol reportiert werden.

Referenzbereiche/Zielbereiche:

Für Erwachsene gilt:

HbA_{1c} (IFCC): 20 – 42 mmol/mol

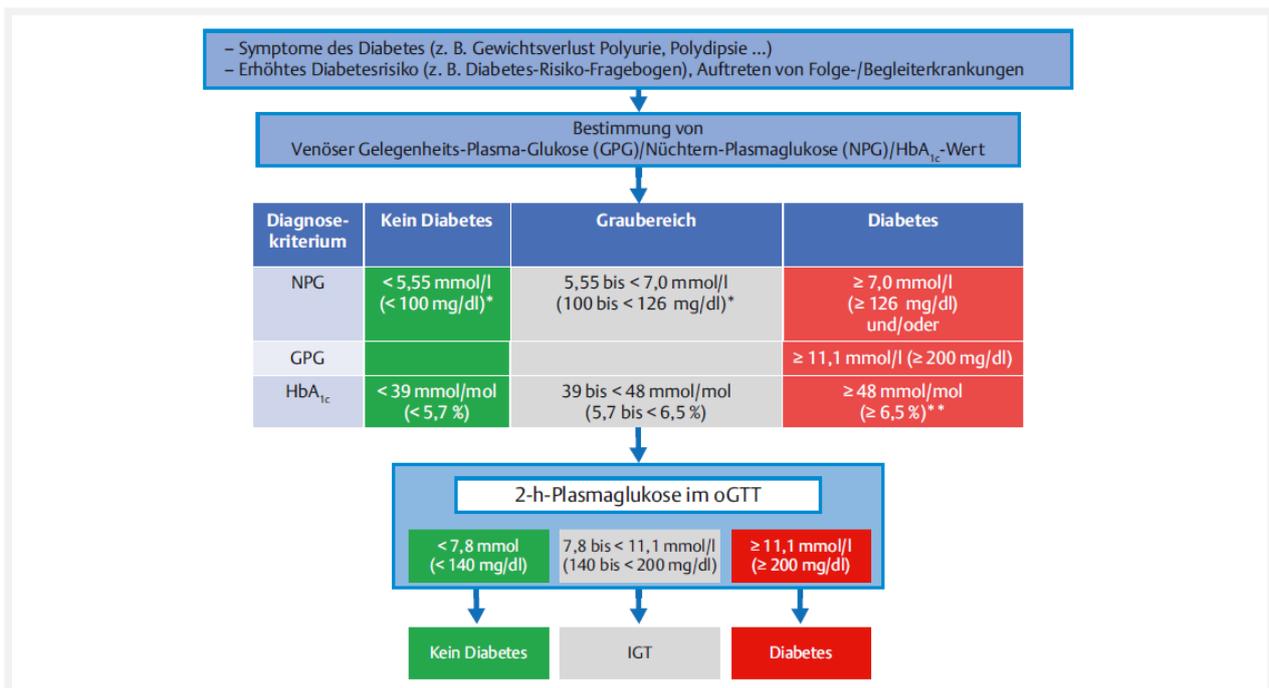
HbA_{1c} (NGSP): 4,0 – 6,0 %

Fa. Tosoh Bioscience, Packungsbeilage G11 Variant Elution Buffer, Revision 03/2024

L. Thomas, Labor und Diagnose, 2024

Aus Schwarz T et al. Definition, Klassifikation, Diagnostik und Differenzialdiagnostik des Diabetes mellitus: Update 2024. Diabetologie und Stoffwechsel 2024;19(Suppl 2):S125-S137

Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft



► **Abb. 1** Vorgehen bei der Diabetesdiagnose. Die simultane Messung von Glukose und HbA_{1c} hat praktische Vorteile, da sich diese Messgrößen ergänzen. Wenn Plasmaglukose- und HbA_{1c}-Wert pathologisch (s. Text) erhöht sind, muss keine weitere Bestimmung erfolgen. Bei diskrepanten Aussagen der verschiedenen Messgrößen sollte ein oGTT durchgeführt werden. In der Praxis kann auch eine Wiederholung der Plasmaglukose und HbA_{1c}-Messung vor einem oGTT erfolgen. Eine wiederholte Messung soll zeitnah erfolgen, d. h. innerhalb von 1 bis 2 Wochen. oGTT: oraler Glukosetoleranztest; IFG: impaired fasting glucose; IGT: impaired glucose tolerance. *Eine normale Nüchtern-Plasmaglukosekonzentration (<5,55 mmol/l; <100 mg/dl) schließt einen manifesten Diabetes nicht aus. **Einflussfaktoren beachten, insbesondere Alter.

HbA_{1c} zur Diabetes-Diagnose

Bei pathologisch erhöhten Werten liegt i. d. R. ein Diabetes mellitus vor; ein Ausschluss eines Diabetes bei HbA_{1c}-Werten im Referenzbereich ist aber nicht möglich; zu viele Faktoren können zu falsch-niedrigen oder -hohen Werten führen. Daher wird die Verwendung eines einzelnen HbA_{1c}-Wertes für die Diabetes-Diagnose – im Gegensatz zu Empfehlungen anderer internationalen Fachgesellschaften – nicht generell empfohlen

Da HbA_{1c} ein Hämoglobin ist, wird es von verschiedenen u. a. hämatologischen Faktoren beeinflusst [20]. Um mögliche Einflüsse auf den HbA_{1c}-Wert zu erkennen, sollte ein **aktueller Hb-Wert** im Rahmen eines Blutbildes vorliegen, vor allem, wenn der HbA_{1c}-Wert zur Diagnose eines Diabetes mellitus genutzt werden soll. Weiterhin gilt es neben dem diabetesunabhängigen Altersanstieg (s. u.) eine Reihe methodischer Probleme zu beachten (► **Tab. 5**, ► **Tab. 6** und ► **Tab. 7**) [21, 22]. Liegt dem Verdacht auf eine Diabetesdiagnose eine HbA_{1c}-Messung zugrunde, dann ist eine Bestätigungsmessung durch erneute Messung dieser Messgröße nicht sinnvoll (s. o.).

Altersabhängigkeit des HbA_{1c}

Der HbA_{1c}-Wert steigt bei Menschen ohne Diabetes mit dem Alter an. Dieser Anstieg kann absolut 4 bis 8 mmol/mol Hb (0,4 bis 0,7 %) betragen. ► **Tab. 6** zeigt HbA_{1c}-Referenzwerte bei nicht-diabetischen Erwachsenen mit einem jüngeren, mittleren und höheren Alter aus zwei deutschen Populationen. Als Referenzbereich werden die 2,5te und 97,5te Perzentile angegeben.

► **Tab. 6** Referenzbereiche für HbA_{1c}-Werte, die bei zwei großen Erwachsenen-Populationen in Deutschland ermittelt wurden.

	Roth J et al. 2016 [24] (n=6783)	Masuch A et al. 2019 [25] (n=8665)
< 40 Jahre	27 bis 41 mmol/mol Hb (4,6 bis 5,9 %)	20 bis 42 mmol/mol Hb (4,0 bis 6,0 %)
40 bis < 60 Jahre	29 bis 44 mmol/mol Hb (4,8 bis 6,2 %)	21 bis 44 mmol/mol Hb (4,1 bis 6,2 %)
≥ 60 Jahre	31 bis 46 mmol/mol Hb (5,0 bis 6,4 %)	25 bis 49 mmol/mol Hb (4,4 bis 6,6 %)

Methode/Messverfahren/Gerät:

Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (HPLC) am Tosoh Bioscience Analysenautomaten G11

Akkreditiert: ja

Kalibration/Rückführbarkeit:

Das Verfahren ist nach dem von der International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) entwickelten HbA1c-Standard standardisiert, um eine Rückführbarkeit auf die IFCC Referenzmethode zu gewährleisten. Die Rückführbarkeit wird durch ein Zertifikat der IFCC bescheinigt.

Analysenfrequenz:

Mo-Fr.

08:00-16:00

i. d. R. innerhalb 4 Stunden

Literatur:

Schwarz T et al. Definition, Klassifikation, Diagnostik und Differenzialdiagnostik des Diabetes mellitus: Update 2024. Diabetologie und Stoffwechsel 2024;19(Suppl 2):S125-S137

L. Thomas, Labor und Diagnose 2024

Neueinführung ab:

entfällt

Haftungsausschluss

Jegliche Informationen wurden und werden vor ihrer Veröffentlichung mit äußerster Sorgfalt überprüft. Es wird jedoch keinerlei Gewähr für die Aktualität, Korrektheit, sachliche Richtigkeit, Vollständigkeit oder Qualität der bereitgestellten Informationen übernommen. Haftungsansprüche welche sich auf Schäden materieller oder ideeller Art beziehen, die durch die Nutzung oder Nichtnutzung der dargebotenen Informationen bzw. durch die Nutzung fehlerhafter und unvollständiger Informationen verursacht wurden, sind grundsätzlich ausgeschlossen, sofern nachweislich kein vorsätzliches oder grob fahrlässiges Verschulden vorliegt. Die Verwendung und Nutzung der Zusammenstellungen liegt daher alleine im Verantwortungsbereich des Nutzers/der Nutzerin, welche/r das Universitätsklinikum Ulm AöR gegenüber Ansprüchen Dritter schad- und klaglos halten wird (Haftungsfreistellung). Alle Veröffentlichungen sind freibleibend und unverbindlich. Es wird ausdrücklich vorbehalten, Teile der Veröffentlichung oder die gesamte Veröffentlichung ohne gesonderte Ankündigung zu verändern, zu ergänzen, zu löschen oder die Veröffentlichung zeitweise oder endgültig einzustellen.